

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2024;186:V04230274

## Medfødte fibrinogensygdomme

Mustafa Vakur Bor<sup>1, 2</sup>

1) Klinisk Biokemisk Afsnit, Klinisk Diagnostisk Afdeling, Syddansk Universitetshospital, Esbjerg, 2) Enheden for Tromboseforskning, Institut for Regional Sundhedsforskning, Syddansk Universitet, Esbjerg

Ugeskr Læger 2024;186:V04230274

## HOVEDBUDSKABER

- Medfødte fibrinogensygdomme (MFS) omfatter fibrinogendefekter karakteriseret ved mangel på og/eller dysfunktionelt fibrinogen, som kan medføre blødninger og/eller tromboser.
- De genetiske og kliniske data i litteraturen har for nylig muliggjort klassificeringen af MFS i flere typer og undertyper.
- Pga. den lave prævalens af MFS er håndtering af patienter med disse sygdomme ofte baseret på anbefalinger fra ekspertudtalelser.

Fibrinogen er et komplekst protein, som spiller en afgørende rolle i primær og sekundær hæmostase som støtte for blodpladeaggregation og som et substrat for dannelsen af fibrinkoagel [1]. I 1859 fremførte *Denis de Commerc*y udtrykket »fibrinogen« for et stærkbart stof i plasma, og *Olof Hammarsten* oprensede proteinet i 1878 [2]. Medfødte fibrinogensygdomme (MFS) omfatter en bred vifte af fibrinogendefekter karakteriseret ved mangel og/eller dysfunktionelt fibrinogen som følge af mutationer i fibrinogenet [3]. Medfødt mangel på fibrinogen (afibrinogenæmi) blev første gang beskrevet i 1920 hos en niårig dreng fra en blodsbeslægtet familie med blødningstendens [4]. Den første molekylære beskrivelse af dysfunktionelt fibrinogen (dysfibrinogenæmi) blev rapporteret i 1968 som en A $\alpha$ : Arg19Ser-mutation hos en 17-årig pige med menoragi [5]. Interessant nok blev den første danske patient med dysfibrinogenæmi med mutation i det samme område kendt som »Fibrinogen Aarhus« rapporteret i 1986 [6].

MFS er komplicerede og sjældne tilstande [3]. Emnet og terminologien af MFS er ikke velkendt i Danmark, hvorfor hensigten med denne artikel er at give den nyeste viden om MFS for læger, der tilfældigt kan støde på patienter med disse sygdomme i forbindelse med fund af nedsat niveau af fibrinogen. Dernæst er det målet at opsummere den diagnostiske udredning samt klinisk håndtering af patienter med MFS.

## FIBRINOGENMOLEKYLET

Fibrinogen er et glykoprotein, der hovedsageligt syntetiseres i leveren og tilhører klassen af akutfaseproteiner, der opreguleres i forbindelse med det inflammatoriske respons [7]. Fibrinogenmolekylet er opbygget af to identiske enheder, der hver er sammensat af tre polypeptidkæder (A $\alpha$ , B $\beta$  og  $\gamma$ ), som er kodet af hvert sit gen hhv. *FGA*, *FGB* og *FGG* på kromosom 4 [7, 8]. Ud over at være essentielt for fibrindannelsen og trombocyttaggregationen [1] indgår fibrinogen også i andre fysiologiske processer såsom vævsreparation, sårheling, celleproliferation samt migration [8].

## MEDFØDTE FIBRINOGENSYGDOMME

MFS inddeles fænotypisk i kvantitative fibrinogensygdomme (afibrinogenæmi og hypofibrinogenæmi) eller kvalitative fibrinogensygdomme (dysfibrinogenæmi og hypodysfibrinogenæmi) [9-12]. For nylig har Factor XIII og Fibrinogen SSC Subcommittee of International Society of Thrombosis and Haemostasis (ISTH) opdateret klassifikationen af MFS under hensyntagen til fibrinogenniveauerne, genotypen og patienternes kliniske fænotype [3] (Tabel 1). Blødning er det hyppigste symptom, især ved afibrinogenæmi og hypofibrinogenæmi, men paradoksalt nok er trombose også et almindeligt træk hos patienter med MFS. Dog er en stor del af patienterne med MFS asymptomatiske [12-14].

**TABEL 1** Klassifikation af medfødte fibrinogensygdomme. Der findes fire typer, angivet med tallene 1-4, undertyperne står med bogstaverne A-D. Afibrinogenæmi er karakteriseret ved fuldstændig mangel på fibrinogen, hvorimod der i hypofibrinogenæmi er et proportionelt fald af både aktivitet- og stofkoncentrationen af fibrinogen. I modsætning til dette ses der i dysfibrinogenæmi nedsat aktivitet, men normal stofkoncentration af fibrinogen. Hypodysfibrinogenæmi er karakteriseret af et uforholdsmæssigt fald af både aktivitet og stofkoncentration af fibrinogen [3].

<b>1 Afibrinogenæmi</b> A Patienter med blødende eller asymptomatisk fænotype B Patienter med en trombotisk fænotype
<b>2 Hypofibrinogenæmi</b> A Svær hypofibrinogenæmi. Fibrinogenaktivitet: < 1,5 µmol/l B Moderat hypofibrinogenæmi. Fibrinogenaktivitet: 1,5-2,7 µmol/l C Mild hypofibrinogenæmi. Fibrinogenaktivitet: mellem 2,8 µmol/l og nedre referencegrænse for fibrinogen D Fibrinogenoplageringssygdom: familiær hypofibrinogenæmi med histologisk dokumenteret ophobning af fibrin i hepatocytter
<b>3 Dysfibrinogenæmi</b> A Patienter med blødning eller med trombotisk fænotype, der ikke opfylder kriterierne for 3B B trombotiskrelateret dysfibrinogenæmi: tilstand med en fibrinogenmutation, der medfører trombose <sup>a</sup> , eller med tromboembolisk episoder samt en førstegrads familiær med tromboseanamnese
<b>4 Hypodysfibrinogenæmi</b> A Svær hypodysfibrinogenæmi. Stofkoncentration af fibrinogen: < 1,5 µmol/l B Moderat hypodysfibrinogenæmi. Stofkoncentrationen af fibrinogen: 1,5-2,7 µmol/l C Mild hypodysfibrinogenæmi. Stofkoncentration af fibrinogen: mellem 2,8 µmol/l og nedre referencegrænse for fibrinogen

a) Fibrinogen Dusart, Caracas V, New York I, Naplesa, Melun eller Nijmegen er dysfibrinogenæmiske mutationer, som er stærkt forbundet med en trombotisk fænotype.

Prævalensen af afibrinogenæmi anslås at være omkring 1:1.000.000, men den er højere i lande, hvor blodsbeslægtede ægteskaber er mere almindelige [10]. Hypodysfibrinogenæmi eller dysfibrinogenæmi repræsenterer en langt hyppigere tilstand i befolkningen end først antaget, men den eksakte prævalens er stadig ukendt, da der findes uopdagede asymptomatiske patienter [11, 12]. Der findes ingen opgørelse af forekomsten af MFS i Danmark.

## KLINISKE SYMPTOMER

Afibrinogenæmi diagnosticeres ofte ved fødslen efter langvarig navlestrengsblødning og er karakteriseret ved

spontan blødning i alle væv og organer, mens de hypofibrinogenæmiske patienter ofte er asymptomatiske eller lider af blødninger ved traumer [10, 13]. Tre yderligere manifestationer anses for at være specifikke for afibrinogenæmi: spontan miltruptur, nedsat sårheling og dannelse af smertefulde knoglecyster [10, 15]. Afibrinogenæmi hos kvinder kan være forbundet med spontan abort, blødning før eller efter fødslen samt placentalsløsning [10, 15]. Mod forventning kan patienter med afibrinogenæmi have tromboemboliske episoder, hvilket ses både med og uden fibrinogensubstitutionsbehandling [10, 16].

Ca. halvdelen af patienterne med dysfibrinogenæmi er asymptomatiske, og en stor del af disse patienter diagnosticeres tilfældigt i forbindelse med koagulationsscreening [11]. De resterende patienter kan have en blødning og/eller en trombose samt sjældne tilfælde af systemisk amyloidose [11, 17]. Et klassisk eksempel på dysfibrinogenæmi, der giver trombose, er »fibrinogen Dusart« [18], som er rapporteret hos en dansk familie med både venøse og arterielle tromboser [19].

Hypodysfibrinogenæmi er forbundet med symptomer, der er karakteristiske for både hypofibrinogenæmi og dysfibrinogenæmi. I den hidtil største litteraturgennemgang blev der rapporteret om 51 patienter, som var diagnosticeret med hypodysfibrinogenæmi [12]. Blandt disse var 22% asymptomatiske ved diagnosen, mens 45% havde en mildt blødende fænotype med hovedsageligt obstetrisk eller gynækologisk relaterede blødninger, og 43% af patienterne havde mindst én tromboembolisk episode, hovedsageligt venøs trombose [12].

## LABORATORIEDIAGNOSTIK AF MEDFØDTE FIBRINOGENSYGDOMME

Ifølge ISTH's seneste retningslinje [3] bør den indledende fibrinogenundredning omfatte måling af aktiveret partiel tromboplastintid (APTT) og protrombintid (PT), som bestemmes med Quick-metoden (Tabel 2). Det er vigtigt at understrege, at PT kun forlænges, hvis man anvender Quick metoden. PT har begrænset værdi i lande som Danmark, hvor PT hovedsageligt bestemmes via Owren-metoden. PT findes normalt ved Owren-metoden uanset typen af MFS, idet fibrinogen tilsættes i PT-reagenset [20]. Ved afibrinogenæmi ses APTT forlænget på ubestemt tid, mens det ved hypofibrinogenæmi forlænges i forhold til fibrinogenniveauet [3]. Ved dysfibrinogenæmi og hypodysfibrinogenæmi er APTT i litteraturen rapporteret variabelt forlænget afhængigt af den anvendte metode og den pågældende fibrinogenvariant [3, 9]. Vores erfaring er dog, at APTT er normal hos næsten alle udredte patienter med dysfibrinogenæmi og hypodysfibrinogenæmi. I overensstemmelse med dette påviste *Shapiro et al* også, at APTT var normal hos 33 ud af 35 patienter med dysfibrinogenæmi [21].

**TABEL 2** Diagnostik af medfødte fibrogensygdomme [12].

Type	aPTT	PT	Trombintid	Fibrinogenaktivitet	Fibrinogenstof-koncentration	Fibrinogenaktivitet/stofkoncentration
Afibrinogenæmi	Forlænges på ubestemt tid	Normal <sup>a</sup> eller forlænges på ubestemt tid <sup>b</sup>	Forlænges på ubestemt tid	Ikke detekterbar	Ikke detekterbar	Ikke relevant
Hypofibrinogenæmi	Normal eller forlænget <sup>c</sup>	Normal <sup>a</sup> eller forlænget <sup>b</sup>	Forlænget <sup>c</sup>	Nedsat	Nedsat	> 0,7
Dysfibrinogenæmi	Normal eller forlænget <sup>b</sup>	Normal <sup>a</sup> eller forlænget <sup>b</sup>	Ofte forlænget	Nedsat	Normal	< 0,7
Hypodysfibrinogenæmi	Normal eller forlænget <sup>b</sup>	Normal <sup>a</sup> eller forlænget <sup>b</sup>	Forlænget <sup>c</sup>	Nedsat	Nedsat	< 0,7 <sup>d</sup>

aPTT = aktiveret partiel tromboplastintid; PT = protrombintid.

a) Der findes normal PT, hvis Owren-metoden anvendes for at bestemme PT pga. overskud af fibrinogen i PT-reagenter.

b) Afhængig af fibrinogenniveau, den anvendte metode og fibrinogenvariant.

c) Afhængig af fibrinogenniveau.

d) Skæringsværdien på 0,7 for forholdet fibrinogenaktivitet/stofkoncentration har en sensitivitet på ca. 85% til diagnosen af hypodysfibrinogenæmi fra hypofibrinogenæmi.

Ved mistanke om MFS er det afgørende at bestemme fibrinogen i plasma med både en funktionel og en immunologisk metode [3, 9]. Fibrinogenaktivitet måles ved Clauss-metoden eller ved en PT-baseret metode. Immunologiske metoder (nefelometri eller turbidimetri) til bestemmelse af stofkoncentrationen af fibrinogen er

tilgængelig på få laboratorier i Danmark. Ved afibrinogenæmi vil fibrinogenniveauet være upåviseligt ved begge metoder, mens der ved hypofibrinogenæmi er et proportionalt fald i både fibrinogenaktivitet og stofkoncentration [9, 13]. Dysfibrinogenæmi er defineret ved et misforhold mellem normal fibrinogenstofkoncentration og -aktivitet [9, 11]. Skæringsværdien på 0,7 for forholdet mellem fibrinogenaktivitet/-stofkoncentration bruges generelt til screening af dysfibrinogenæmi, selvom grænsen aldrig er blevet tilstrækkeligt valideret [14]. Hypodysfibrinogenæmi er karakteriseret ved uoverensstemmelse mellem både nedsat fibrinogenaktivitet og stofkoncentration [12].

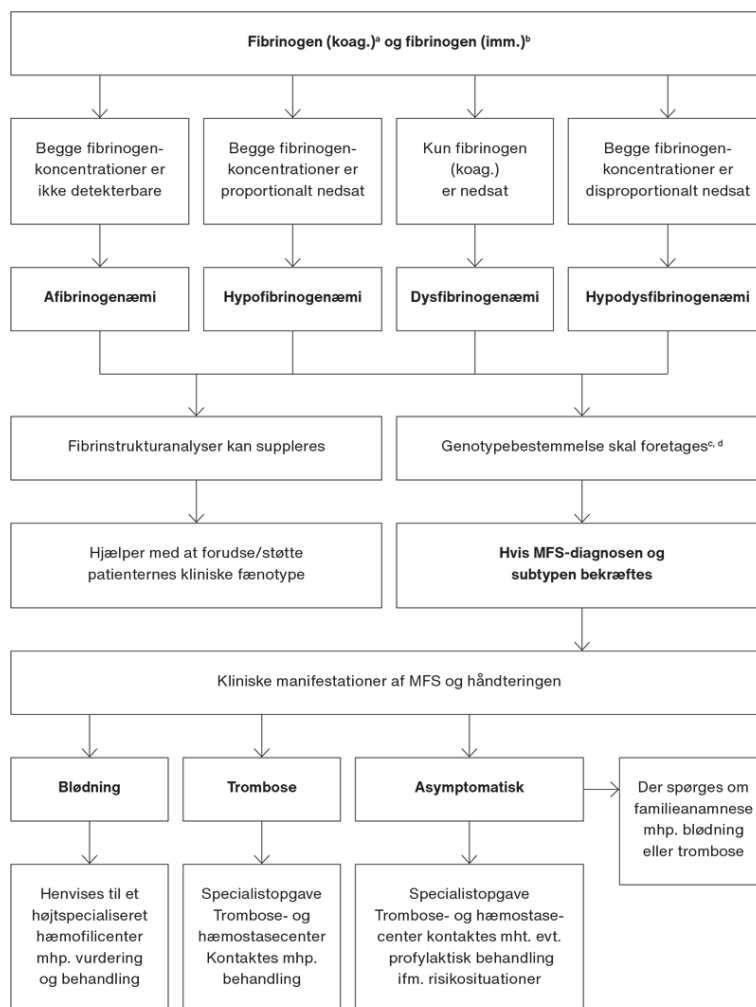
Trombin- og reptilasetider kan være forlænget i varierende grad ved MFS, men disse analyser er ikke længere obligatoriske for diagnosen i forhold til de seneste ISTH-retningslinjer [3]. I vores laboratorium anvendes trombintid til udredningen, hvor den er fundet variabelt forlænget hos næsten alle udredte patienter med MFS.

Til bestemmelse af patienternes kliniske fænotype, herunder især dysfibrinogenæmi og hypodysfibrinogenæmi, udføres specialanalyser til vurdering af fibrinkoagels mekaniske og strukturelle egenskaber [14]. Disse analyser er som udgangspunkt udviklet i forskningslaboratoriet og forefindes i begrænset omfang i Danmark. Ved begrundet mistanke om MFS kan patienter henvises til Klinisk Biokemisk Afsnit, Klinisk Diagnostisk Afdeling, Esbjerg Sygehus, Syddansk Universitetshospital, som har opsat de analyser, der er nødvendige for MFS-diagnostik.

## GENETISK BAGGRUND

Når den fænotypiske karakteristik af MFS er gennemført, er genotypebestemmelse obligatorisk for at bekræfte diagnosen samt til at identificere typer og undertyper [3, 14, 15]. **Figur 1** viser udredningsalgoritmen for MFS baseret på ISTH's retningslinje.

**FIGUR 1** Udredningsalgoritmen for medfødte fibrinogensygdomme (MFS). MFS-udredning kan overvejes: 1) hos patienter med blødning eller trombose, der ikke forklares af andre mere almindelige tilstande, 2) hos asymptomatiske raske personer i relation til familieu-udredning pga. MFS og 3) hos patienter med tilfældigt fund af uforklarlig nedsat fibrinogenaktivitet og forlænget thrombintid ifm. trombofiliudredninger. Initial udredning startes med fibrinogen (koag.)<sup>a</sup> og fibrinogen (imm.)<sup>b</sup> analysering.



koag. = koagulation; imm. = immunologisk.

a) bestemmelse af fibrinogenaktivitet ved koagulationsmetode; b) bestemmelse af stoffkoncentrationen af fibrinogen ved immunologisk metode; c) behandlingen skal sættes i gang før svar på genotypebestemmelse, hvis patienten er i blødning eller trombosestilstand; d) genotypebestemmelse anses obligatorisk for at bekræfte diagnosen samt til at identificere typer og undertyper hos patienter med trombose eller blødning, idet nogle mutationer er stærkt korreleret med kliniske symptomer særlig ved hypofibrinogenæmi og dysfibrinogenæmi. Desuden er koagulationsanalyser i nogle tilfælde ikke følsomme nok til, at man kan skelne afibrinogenæmi, svær hypofibrinogenæmi og hypofibrinogenæmi fra hypodysfibrinogenæmi, hvorfor genotypebestemmelse er en nødvendighed [14]. Hos asymptomatiske patienter er genotypebestemmelse ikke en nødvendighed, men det kan overvejes i visse tilfælde, da nogle genotyper forudsiger en specifik fænotype [15].

PCR af kodende regioner og intron-exon junctions af fibrinogengenerne *FGA*, *FGB* og *FGG* efterfulgt af Sangersekventering anvendes traditionelt til identifikation af mutationer i MFS. Denne tilgang er stadig gyldig, men vil snart blive erstattet af next-generation sequencing [14, 22]. Til dato er over 450 mutationer i *FGA*, *FGB* og *FGG* blevet registreret i fibrinogendatabasen.

Afibrinogenæmi nedarves autosomal recessivt, mens hypofibrinogenæmi, dysfibrinogenæmi og hypodysfibrinogenæmi nedarves autosomt dominant [9].

I afibrinogenæmi er *FGA*-nulmutationer de hyppigste [23]. Patienter med afibrinogenæmi kan være homozygote eller compound-heterozygote, mens patienter med hypofibrinogenæmi generelt er heterozygote bærere af

afibrinogenæmimutationer [15].

De fleste dysfibrinogenæmier er forårsaget af heterozygote missense-mutationer i *FGA* og *FGG* [11, 16]. De to oftest muterede områder, kaldet hotspotmutationer, er placeret i exon 2 af *FGA* (p.Arg35) og i exon 8 af *FGG* (p.Arg301) [11], som repræsenterer op til 75% af alle dysfibrinogenæmier identificeret hos europæiske patienter [15, 21].

Halvdelen af kausale mutationer, der forårsager hypodysfibrinogenæmi, er blevet rapporteret i *FGG* [12]. Der er få mutationer i *FGG*, der forårsager fibrinogenoplagrings sygdom (subtype 2D i Tabel 1), der er karakteriseret ved en kronisk leversygdom og hypofibrinogenæmi [24]. Derudover er nogle mutationer i *FGA* forbundet med en bestemt form for arvelig amyloidose [17].

Endelig er der flere dysfibrinogenæmiske mutationer, som er stærkt forbundet med en trombotisk fænotype (subtype 3B, i Tabel 1) [18, 25-29]. Til trods for dette ses der stadig en diskrepans mellem fænotypen og genotypen hos patienter med dysfibrinogenæmi, hvilket er gennemgået i vores seneste oversigtsartikel [22]. Her eksemplificeret ved en dansk familie med mutationen i knop A-området, hvilket oftest er associeret med blødninger. Denne families fænotype var imidlertid udtrykt ved lungeemboli, hvilket ikke tidligere er beskrevet ved denne genotype [22].

## BEHANDLING AF MEDFØDTE FIBRINOGENSYGDOMME

Behandling af MFS er en højtspecialiseret opgave (Figur 1). Pga. sjældenheden af MFS er standardbehandling af blødninger ofte baseret på ekspertudtalelser og afhængige af patientens kliniske præsentation samt familiehistorie [13, 16]. Patienter, der udvikler en alvorlig blødning uanset typen af MFS, bør modtage substitutionsbehandling med fibrinogen i form af frisk frosset plasma (FFP), kryopræcipitat eller plasmaderiveret fibrinogenkoncentrat. Sidstnævnte anses for at være den foretrukne behandling, fordi den er sikrere end FFP og kryopræcipitat [13, 16, 30]. Det terapeutiske mål på 2,9  $\mu\text{mol/l}$  betragtes i øjeblikket som den minimale koncentration af fibrinogen for at opretholde den asymptomatiske tilstand hos de fleste patienter [16]. Tranexamsyre kan også bruges ved mindre blødninger eller mindre operationer hos patienter med MFS [15].

### Håndtering af trombotiske episoder

Behandlingen af trombotiske episoder ved MFS er meget krævende pga. den høje risiko for blødning særligt hos patienter med afibrinogenæmi og svær hypofibrinogenæmi [10]. Det anbefales, at fibrinogenkoncentrater anvendes samtidig med antikoagulationsbehandling [30]. Med hensyn til valg af antikoagulerende anbefales lavmolekylært heparin frem for vitamin K-antagonist [30]. Data om brugen af direkte orale antikoagulantia ved MFS er sparsomme [14].

## KONKLUSION

MFS er sjældne sygdomme forårsaget af mutationer i *fibrinogen*-genet, som kan medføre blødninger og/eller tromboser. MFS diagnosticeres dog ofte som et tilfældigt fund hos asymptomatiske patienter. Der er stadig udfordringer med at forudsige fænotypen hos en patient i forhold til genotypen. Yderligere studier er nødvendige for at belyse de kliniske konsekvenser af mangel eller dysfunktionelt fibrinogen ud over blødninger og tromboser, som er belyst i denne artikel.



Antaget 28. september 2023

Publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk) 1. januar 2024

**Interessekonflikter** Der er anført potentielle interessekonflikter. Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Taksigelse** Professor *Jørgen Gram* takkes for at gennemgå manuskriptets indhold både sprogligt og fagligt.

**Referencer** findes i artiklen publiceret på [ugeskriftet.dk](https://ugeskriftet.dk)

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2024;186:V04230274

**DOI:** <https://doi.org/10.61409/V04230274>

**Open Access** under Creative Commons License [CC BY-NC-ND 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

## SUMMARY

### Congenital fibrinogen disorders

Mustafa Vakur Bor

Ugeskr Læger 2024;186:V04230274

Congenital fibrinogen disorders are rare pathologies of the haemostasis, comprising afibrinogenaemia, hypofibrinogenaemia, dysfibrinogenaemia and hypodysfibrinogenaemia. Phenotypic manifestations are variable, patients may be asymptomatic or suffer from bleeding or thrombosis. Most of congenital fibrinogen disorders are coincidentally discovered. Fibrinogen concentrate is used to treat bleeding, whereas low-molecular weight heparin is most often administered for the treatment of thrombotic complications. The aim of this review is to provide an update of the knowledge of congenital fibrinogen disorders for Danish physicians.

## REFERENCER

1. Pieters M, Wolberg AS. Fibrinogen and fibrin: an illustrated review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;3(2):161-172.
2. Casini A, de Moerloose P, Neerman-Arbez M. One hundred years of congenial fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2022;48(8):880-88.
3. Casini A, Undas A, Palla R et al. Subcommittee on Factor XIII and Fibrinogen. Diagnosis and classification of congenital fibrinogen disorders: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2018;16(9):1887-1890.
4. Rabe F, Saloman E. Über Faserstoffmangel im Blute bei einem Falle von Hamophilie. *Arch Intern Med (Chic).* 1920;95:2-14.
5. Blombäck M, Blombäck B, Mammen EF, Prasad AS. Fibrinogen Detroit – a molecular defect in the N-terminal disulphide knot of human fibrinogen? *Nature.* 1968;218(5137):134-7.
6. Hessel B, Stenbjerg S, Dyr J et al. Fibrinogen Aarhus – a new case of dysfibrinogenemia. *Thromb Res.* 1986;42(1):21-37.
7. Weisel JW, Litvinov RI. Fibrin formation, structure and properties. *Subcell Biochem.* 2017;82:405-456.
8. Mosesson MW. Fibrinogen and fibrin structure and functions. *J Thromb Haemost.* 2005;3:1894-904.
9. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Casini A. Laboratory and genetic investigation of mutations accounting for congenital fibrinogen disorders. *Semin Thromb Hemost.* 2016;42:356-65.
10. Casini A, Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Heterogeneity of congenital afibrinogenemia, from epidemiology to clinical consequences and management. *Blood Rev.* 2021;48:100793.
11. Casini A, Neerman-Arbez M, Ariëns RA et al. Dysfibrinogenemia: from molecular anomalies to clinical manifestations and management. *J Thromb Haemost.* 2015;13: 909-19.
12. Casini A, Brungs T, LavenuBombléd C et al. Genetics, diagnosis and clinical features of congenital hypodysfibrinogenemia: a systematic literature review and report of a novel mutation. *J Thromb Haemost.* 2017;15(5):876-888.
13. Simurda T, Asselta R, Zolkova J et al. Congenital afibrinogenemia and hypofibrinogenemia: laboratory and genetic testing in rare bleeding disorders with life-threatening clinical manifestations and challenging management. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(11):2140.

14. Casini A. From routine to research laboratory: strategies for the diagnosis of congenital fibrinogen disorders. *Hamostaseologie*. 2020;40(4):460-466.
15. Casini A, de Moerloose P. Can the phenotype of inherited fibrinogen disorders be predicted? *Haemophilia*. 2016;22(5):667-75.
16. Undas A, Casini A. Congenital structural and functional fibrinogen disorders: a primer for internists. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(12):913-920.
17. Tavares I, Lobato L, Moreira L et al. Long-term follow-up of patients with hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis. *Amyloid*. 2011;18 Suppl 1:221-2.
18. Koopman J, Haverkate F, Grimbergen J et al. Molecular basis for fibrinogen Dusart (A alpha 554 Arg→Cys) and its association with abnormal fibrin polymerization and thrombophilia. *J Clin Invest*. 1993;91(4):1637-43.
19. Ramanathan R, Gram J, Feddersen S, et al. Dusart syndrome in a Scandinavian family characterized by arterial and venous thrombosis at young age. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(7):585-90.
20. Bor MV. Er tiden ikke kommet til at anvende kun en test, nemlig INR, også hos leverpatienten? *DSKB-Nyt* 2013;3:4-5. [https://dskb.dk/wp-content/uploads/2020/12/DSKB\\_201303\\_web.pdf](https://dskb.dk/wp-content/uploads/2020/12/DSKB_201303_web.pdf) (4. okt 2023).
21. Shapiro SE, Phillips E, Manning RA et al. Clinical phenotype, laboratory features and genotype of 35 patients with heritable dysfibrinogenemia. *Br J Haematol*. 2013;160(2):220-7.
22. Bor MV, Feddersen S, Pedersen IS et al. Dysfibrinogenemia-potential impact of genotype on thrombosis or bleeding. *Semin Thromb Hemost*. 2022;48(2):161-173.
23. Neerman-Arbez M, de Moerloose P, Honsberger A et al. Molecular analysis of the fibrinogen gene cluster in 16 patients with congenital afibrinogenemia: novel truncating mutations in the FGA and FGG genes. *Hum Genet*. 2001;108(3):237-40.
24. Callea F, Giovannoni I, Sari S et al. Fibrinogen gamma chain mutations provoke fibrinogen and apolipoprotein B plasma deficiency and liver storage. *Int J Mol Sci*. 2017;18(12):E2717.
25. Liu CY, Koehn JA, Morgan FJ. Characterization of fibrinogen New York 1. A dysfunctional fibrinogen with a deletion of B beta(9-72) corresponding exactly to exon 2 of the gene. *J Biol Chem*. 1985;260(7):4390-6.
26. Koopman J, Haverkate F, Grimbergen J et al. Abnormal fibrinogens IJmuiden (B beta Arg14→Cys) and Nijmegen (B beta Arg44→Cys) form disulfide-linked fibrinogen-albumin complexes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992;89(8):3478-82.
27. Koopman J, Haverkate F, Lord ST et al. Molecular basis of fibrinogen Naples associated with defective thrombin binding and thrombophilia. Homozygous substitution of B beta 68 Ala→Thr. *J Clin Invest*. 1992;90(1):238-244.
28. Bentolila S, Samama MM, Conard J et al. Association of dysfibrinogenemia and thrombosis. *Ann Med Interne (Paris)*. 1995;146(8):575-80.
29. Marchi R, Lundberg U, Grimbergen J et al. Fibrinogen Caracas V, an abnormal fibrinogen with an Aalpha 532 Ser→Cys substitution associated with thrombosis. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):263-70.
30. May JE, Wolberg AS, Lim MY. Disorders of fibrinogen and fibrinolysis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2021;35(6):1197-217.